



**FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO**

Mariana Matos Pinto

**ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, IMAGIOLÓGICAS
E HISTOLÓGICAS DE LESÕES NOS MAXILARES COMPATÍVEIS
COM TUMOR CASTANHO ASSOCIADO AO
HIPERPARATIROIDISMO: SÉRIE DE CASOS**

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICO DENTÁRIO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

PORTO,

2018

FMDUP

ORIENTADORA: Prof. Doutora Otília Adelina Pereira Lopes

FMDUP

*“I believe in hard work and luck, and that the first often lead
to the second. ” –J.K. Rowling*

Dedicatória

Dedico esta monografia a vocês, Mãe e Pai, pelo apoio incondicional ao longo destes cinco anos de curso. A vocês que me deram sempre o possível e o impossível, que ultrapassaram as maiores e mais difíceis barreiras para permanecerem do meu lado por muitos e longos anos.

Fica ainda o agradecimento pelas horas e mais horas de trabalho árduo que vos acompanharam, para que eu tivesse acesso às melhores escolas e à melhor educação.

Obrigada pelos vossos constantes votos de confiança, por serem as pessoas que mais acreditam nas minhas capacidades e pelas vossas tentativas infinitas para que eu também consiga acreditar nelas. Obrigada por me considerarem uma lutadora, como tantas vezes o dizem. Acreditem que com uns pais assim, não poderia ser de outra forma.

Como forma de vos agradecer por tudo o que fizeram, fazem e farão por mim, deixo-vos a minha monografia de fim de curso. Se alguém a merece são vocês.

Obrigada por tudo!

Agradecimentos

Muito obrigada à Professora Doutora Otília Adelina Pereira Lopes por me ter orientado de forma brilhante, pelo seu tempo perdido a esclarecer-me infinitas dúvidas, seja à semana ou ao fim de semana. Fica um agradecimento especial por me ter aconselhado, no Verão de 2017, a não escolher o tema que sugeri inicialmente e que poderia ter sido complicado para mim. Cada vez mais o percebo, tornando-me mais grata a cada momento.

A todas as minhas amigas, por todos os momentos que vivemos e partilhámos e por me aconselharem vezes sem conta a ser menos stressada, o meu reconhecimento e agradecimento, em especial à minha exemplar binómia, Bárbara Fernandes.

A toda a minha família, especialmente aos meus pais, à minha vóvó Elisa e ao melhor irmão do mundo, o meu. A eles devo tudo de mim. Muito obrigada!

Ao meu Joãozinho, que desde há cinco anos que não falha um único momento na minha vida, bom ou mau. A ele que aturou todas as choradeiras pré-exames, que sempre me fez acreditar que estava mais do que preparada para enfrentar qualquer obstáculo. A ele que me chamou à razão vezes sem conta para que eu parasse para dormir após 14h seguidas de estudo. Por todas as horas, ao longo destes cinco anos, em que me fizeste companhia enquanto eu fazia maratonas a cantarolar bem alto a matéria. Acredito que até tu já és quase Dentista! Agradeço-te do fundo do coração!

E, por fim, um agradecimento muito especial a uma das pessoas que mais amo e amarei no mundo, a minha estrelinha, o meu carequinha, vuvu Matos. Nunca esquecerei os teus telefonemas na noite anterior aos meus testes para me acalmares e para me garantires que seria a melhor. Nunca me esquecerei do último telefonema: ia ter teste de História e Geografia de Portugal. Ainda hoje sei que, mesmo no céu, te encarregaste de colocar no meu caminho quem o fizesse. Obrigada por iluminares cada passo da minha vida! Continuarei a vivê-la com um objetivo: que tenhas sempre orgulho em mim.

Índice

Resumo	VII
Abstract	IX
Introdução	- 1 -
Objetivos	- 4 -
Material e Métodos	- 5 -
Resultados	11
Discussão	28
Características Clínicas	28
Características Imagiológicas	31
Características Histológicas	36
Análises laboratoriais	40
Tratamento	42
Protocolo de atuação em lesões nos maxilares compatíveis com Tumor Castanho associado ao Hiperparatireoidismo	45
Conclusão	48
Referências bibliográficas	50
ANEXOS	51
Anexo 1 - Explicação do estudo	52
Anexo 2 - Declaração de consentimento informado	55
Anexo 3 - Declaração de autoria	58
Anexo 4 - Parecer da Orientadora	60
Anexo 5 - Parecer da Comissão de Ética	62
Anexo 6 - Parecer do RAI	64

Índice de Tabelas

Tabela I - Método utilizado na seleção dos artigos através da pesquisa eletrónica na base de dados PubMed. _____ 7

Tabela II - Resultados obtidos nas análises das características clínicas, histológicas e imagiológicas das lesões compatíveis com Tumor Castanho associado ao HPT, presentes nos maxilares dos quatro pacientes em estudo. _____ 28

Índice de Figuras

Figura 1 - Ortopantomografia pré-operatória da paciente do caso nº3.	12
Figura 2 - Ortopantomografia pós-operatória (aproximadamente um ano depois) da paciente do caso nº3.	13
Figura 3 - Ortopantomografia pós-operatória (após um ano e dez meses) da paciente do caso nº3	13
Figura 4 - Fotografia intra-oral frontal do paciente do caso nº4.	14
Figura 5 - Fotografia intra-oral frontal esquerda do paciente do caso nº4.	15
Figura 6 - Fotografia intra-oral oclusal do paciente do caso nº4.	15
Figura 7 - Ortopantomografia pré-operatória do paciente do caso nº4.	16
Figura 8 - Radiografia intra-oral periapical pré-operatória dos dentes 31, 32, 33, 41 e 42 do paciente do caso nº4.	17
Figura 9 - Ortopantomografia pós-operatória (após seis meses) do paciente do caso nº4.	18
Figura 10 - Ortopantomografia pós-operatória (após nove meses) do paciente do caso nº4.	18
Figura 11 - Imagem 3D pré-operatória da mandíbula do paciente do caso nº 4. Vista Vestibular.	19
Figura 12 - Imagem 3D pré-operatória da mandíbula do paciente do caso nº 4. Vista lingual.	19
Figura 13 - Imagem 3D pré-operatória da mandíbula do paciente do caso nº 4. Vista Vestibular.	20
Figura 14 - Imagem 3D pré-operatória da mandíbula do paciente do caso nº 4. Vista Lingual.	20
Figura 15 - : TAC pré-operatório da mandíbula do paciente do caso nº 4. Corte axial.	21
Figura 16 - TAC pré-operatório da mandíbula do paciente do caso nº 4. Corte coronal.	21
Figura 17 - TAC pré-operatório da mandíbula do paciente do caso nº 4. Corte sagital.	22

Lista de abreviaturas

HPT – *Hyperparathyroidism* / Hiperparatiroidismo

PHPT - *Primary Hyperparathyroidism* / Hiperparatiroidismo primário

PTH - *Parathormone* / Paratormona

OFC - *Osteitis Fibrosa Cystica* / Osteíte Fibrosa Cística

CGCG - *Central Giant Cell Granuloma* / Granuloma Central de
Células Gigantes

VR - Valor de referência

TAC - Tomografia Axial Computorizada

Resumo

Introdução: Em estadios severos e tardios do hiperparatiroidismo, podem verificar-se alterações esqueléticas. Estas alterações decorrem de um aumento do número de osteoclastos que destroem a matriz óssea, formando-se uma massa de tecido reativo, denominada Tumor Castanho ou Osteíte Fibrosa Cística. Este processo celular reparativo é pouco frequente nos países desenvolvidos, daí o seu desconhecimento pela maioria dos profissionais de Medicina Dentária que não o consideram, desta forma, no diagnóstico diferencial das inúmeras patologias ósseas presentes na cavidade oral.

Objetivos: Com este estudo pretende-se alertar os Médicos Dentistas para as manifestações orais do Tumor Castanho associado ao HPT, assim como, elaborar um protocolo de atuação para que estes profissionais de saúde sejam orientados nos casos em que se deparam com lesões nos maxilares compatíveis com esta doença.

Material e métodos: Foi realizado um estudo comparativo utilizando quatro casos clínicos, diagnosticados na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP), e num consultório na região Norte de Portugal. Foi também realizada uma revisão da literatura utilizando, essencialmente, a base de dados PubMed®.

Resultados: Apesar das limitações associadas ao estudo, de todas as características recolhidas nos quatro casos, clínicas, imagiológicas e/ou histológicas, observou-se que todos os casos, sem exceção, apresentavam várias características compatíveis com o Tumor Castanho associado ao HPT. Só no caso nº 4 ficou provado, através de análises laboratoriais, que o diagnóstico definitivo não era do tumor em estudo.

Conclusão: O Tumor Castanho associado ao hiperparatiroidismo não foi considerado como diagnóstico diferencial em três dos quatro casos estudados, apesar da presença de características clínicas e imagiológicas compatíveis com esta doença. No diagnóstico anátomo-patológico nos quatro casos estudados o médico anatomopatologista recomendou o despiste desta doença como diagnóstico diferencial.

Palavras-chave:

Tumor Castanho; Hiperparatiroidismo primário; Hiperparatiroidismo secundário; Hiperparatiroidismo terciário; Osteíte fibrosa cística; Paratormona.

Abstract

Introduction: In severe and late stages of hyperparathyroidism, skeletal changes can be observed. These changes result from an increased number of osteoclasts, which erode bone matrix, creating a mass of reactive tissue, known as Brown Tumor or Osteitis fibrosa cystica. This reparative cellular process is rare in the developed countries, which explains that the dental medicine professionals do not know the disease and, consequently, do not consider it on the differential diagnosis of the numerous pathologies that exist in the oral cavity.

Objectives: With this study it is intended to alert Dentists to oral manifestations of hyperparathyroidism associated tumor, as well as, formulate an action protocol in order to guide these health professionals in cases of jaw lesions consistent with this disease.

Materials and Methods: A comparative study was carried out using four clinical cases, diagnosed not only at the Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP), but also in a medical clinic in the Northern region of Portugal. It was also performed a literature review using, mostly, the PubMed® database.

Results: In spite of the limitations associated with the study, of all the characteristics collected in the four cases, clinical, imaging and/or histological, it was observed that all cases, without exception, presented several characteristics compatible with the Hyperparathyroidism associated Brown Tumor. Only in the case number 4 it was demonstrated, through laboratory analysis, that the definitive diagnosis was not of the tumor under study.

Conclusion: Hyperparathyroidism associated Brown Tumor was not considered as a differential diagnosis in three of the four studied cases, despite the presence of clinical and imaging signs consistent with the disease. In the anatomic-pathological diagnosis in the four studied cases, the medical pathologist recommended that hyperparathyroidism associated Brown Tumor be considered as a differential diagnosis.

Keywords:

Brown tumor; Primary hyperparathyroidism; Secondary hyperparathyroidism; Tertiary hyperparathyroidism; Osteitis fibrosa cystica; Parathormone.

Introdução

O hiperparatireoidismo (HPT) é uma doença causada por uma produção excessiva de paratormona pelas glândulas paratiróides. Dependendo da causa desta produção excessiva, pode ser caracterizado em: primário, secundário ou terciário. [1], [2] O HPT primário é a patologia endócrina mais frequente, seguindo-se à diabetes mellitus e às disfunções tiroideias. É considerado primário quando a hipersecreção glandular é causada por uma doença da própria glândula e, secundário, quando a hipersecreção é consequente a um distúrbio metabólico que estimula as paratiróides, nomeadamente uma deficiência de vitamina D e/ou uma doença renal crónica. [1],[4] O HPT terciário é causado pelo desenvolvimento de uma hiperplasia autónoma da paratiróide, decorrente de um longo período de HPT secundário. [4]

O HPT primário culmina numa hipercalcemia persistente e, ocasionalmente, em hipocalciúria, uma vez que a reabsorção óssea pelos osteoclastos resulta numa redução da excreção renal do cálcio e, consequentemente, há um aumento da absorção deste pelo intestino delgado. Daí resultam determinados sintomas de hipercalcemia, nomeadamente, sede, náusea e vômito. Ocorre frequentemente como um efeito de um ou múltiplos adenomas (80-85%) e, com menos frequência, devido a uma hiperplasia da paratiróide (15-20%). Em alguns casos mais raros, pode ser causado por um carcinoma da paratiróide (<1%). [5] A incidência é maior nas mulheres do que nos homens, alcançando os 21/1000 em mulheres com idades superiores aos 50 anos.[5] As diferenças raciais e geográficas podem influenciar a incidência e prevalência da doença. [4] O diagnóstico de PHPT tem sido baseado na demonstração do aumento sérico de PTH, de hipercalcemia, hipofosfatemia, hipercalciúria e hiperfosfaturia. [3]

O HPT secundário é causado por uma hipocalcemia ou deficiência de vitamina D, que irão atuar como estímulos da produção excessiva de PTH. [4] Esta patologia ocorre em 92% dos pacientes submetidos a diálise. Destes, 1,5% desenvolvem tumores castanhos que podem aparecer em qualquer osso mas que, frequentemente, são encontrados nos ossos faciais e maxilares. [6] Ao

contrário do que acontece no PHPT, o HPT secundário é tipicamente associado a uma hipocalcemia e a uma hiperfosfatemia. [3]

O Tumor Castanho é uma doença óssea extremamente rara que constitui uma manifestação focal da Osteíte Fibrosa Cística. [7] Em estádios severos e tardios do hiperparatireoidismo podem verificar-se alterações esqueléticas. Estas alterações decorrem de um aumento do número de osteoclastos que destroem a matriz óssea, causando reabsorção óssea. Consequentemente, surge um aumento da atividade osteoblástica, resultando em nova formação óssea. A perda óssea predispõe os indivíduos a microfraturas e a fenómenos hemorrágicos, resultando daí um influxo de macrófagos e um aumento do tecido fibroso, criando-se uma massa de tecido reativo denominada Osteíte Fibrosa Cística, também conhecida como Tumor Castanho. É, portanto, um processo celular reparativo e não neoplásico.[8], [9] No entanto, o envolvimento em múltiplos segmentos característico da doença simula uma doença metastática, podendo confundir os médicos no diagnóstico e plano de tratamento. [10] O PHPT sintomático com envolvimento do esqueleto tornou-se a exceção e não a regra e, recentemente, foi relatado que menos de 5% dos pacientes com esta doença apresentam evidências de Osteíte fibrosa cística. [10]

Os Tumores Castanhos podem ocorrer como lesões solitárias ou múltiplas e em qualquer osso. [9] Lesões de longa duração podem gerar expansão cortical significativa. [11] Ocorrem mais frequentemente nas extremidades dos ossos longos, anca, costelas e esqueleto facial, preferencialmente na mandíbula. Clinicamente, as lesões nos maxilares são raras. [4], [6].

O Tumor Castanho do hiperparatireoidismo, lesão osteolítica que surge de uma complicação desta mesma doença, [6] é raro nos países desenvolvidos, daí o seu desconhecimento pela maioria dos profissionais de Medicina Dentária que não o consideram, desta forma, no diagnóstico diferencial das inúmeras patologias ósseas presentes na cavidade oral. A maioria dos pacientes com PHPT nos países desenvolvidos são diagnosticados com esta doença quando, incidentalmente, se verifica hipercalcemia nas suas análises sanguíneas de rotina. [13] Nos países em vias de desenvolvimento, o difícil acesso aos cuidados de saúde tem como consequência uma maior frequência de aparecimento do

tumor descrito, decorrente de um hiperparatiroidismo não diagnosticado e/ou não controlado. [1]

Objetivos

Com o estudo aprofundado e comparativo entre as características clínicas, imagiológicas e histológicas, de quatro lesões nos maxilares compatíveis com Tumor Castanho associado ao hiperparatireoidismo, pretende-se alertar os Médicos Dentistas para as manifestações orais desta doença e para a possível ocorrência deste tumor nos maxilares dos pacientes já anteriormente diagnosticados com hiperparatireoidismo. Adicionalmente, pretende-se elaborar um protocolo de atuação para os Médicos Dentistas, para que estes sejam orientados nos casos em que se deparam com lesões nos maxilares compatíveis com o tumor em estudo.

Material e Métodos

O estudo comparativo realizado baseou-se no estudo das características clínicas, histológicas e imagiológicas de três lesões nos maxilares compatíveis com Tumor Castanho associado ao Hiperparatiroidismo, diagnosticadas na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP). Os casos clínicos foram selecionados através da consulta dos diagnósticos anatomopatológicos da FMDUP.

Adicionalmente, foi utilizado no estudo comparativo um caso clínico com características compatíveis à patologia em questão cedido, com autorização do paciente, por um Médico Dentista que presta serviços num consultório de Medicina Dentária na região Norte de Portugal.

Realizou-se ainda uma revisão da literatura, utilizando as bases de dados PubMed®, bem como a Biblioteca virtual da UP. Os termos de pesquisa utilizados foram: “brown tumor AND hyperparathyroidism”, “brown tumor AND jaw AND parathormone”, “histology AND brown tumor AND hyperparathyroidism” e “radiology AND brown tumor AND hyperparathyroidism”. No decorrer da pesquisa, foram selecionados alguns artigos na secção “Similar articles” da base de dados PubMed®, também descritos na tabela abaixo. Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: disponibilidade de texto integral, estudos realizados em humanos, publicados nos últimos 10 anos e escritos na língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

Também foi realizada uma pesquisa no motor de busca “Google”, com o seguinte termo de pesquisa: “albumina no hiperparatiroidismo”, na qual se obteve 48900 resultados, tendo sido selecionado o artigo de 2002 “Diagnóstico Laboratorial no Hiperparatiroidismo primário”. O livro do autor *Neville B.*, “Patologia oral e maxilofacial”, publicado em 2009, foi também usado ao longo do trabalho.

A partir dos resultados obtidos na pesquisa, procedeu-se a uma criteriosa seleção dos mesmos, através da leitura do abstract. Foram considerados relevantes os artigos com os seguintes fatores de inclusão: casos clínicos que descreviam a presença do tumor castanho associado ao hiperparatiroidismo, principalmente quando descritos nos maxilares; artigos que exploravam as

características deste tumor, quer clínicas, histológicas ou imagiológicas; artigos que abordavam os possíveis diagnósticos diferenciais a estudar no tumor castanho; casos que descreviam resultados, positivos ou negativos, a determinados tratamentos aconselhados na doença descrita; e ainda artigos que abordavam a doença Hiperparatiroidismo e o seu metabolismo hormonal subjacente.

Tabela I - Método utilizado na seleção dos artigos através da pesquisa eletrônica na base de dados PubMed.

Palavras-chave	Filtros	Nº de artigos	Nº de artigos eleitos	Artigos selecionados	Excluídos	Incluídos
"brown tumor AND hyperparathyroidism"	"full text" "5 years" "humans" "English" "Portuguese" "Spanish"	61	9	"Bone disease in primary hyperparathyroidism "; "Central giant cell granuloma located in the maxilla in a 8 year old boy"; "Interdisciplinary Aspects of Primary Hyperparathyroidism : Symptomatology in a Series of 100 Cases"; " Brown tumours : widespread involvement of multiple maxillofacial bones and cervical spine"; "Management challenges with brown tumor of primary hyperparathyroidism masked by severe vitamin D deficiency: a case report";		"Management challenges with brown tumor of primary hyperparathyroidism masked by severe vitamin D deficiency: a case report"; " brown tumor of hyperparathyroidism "; "Unusual presentation of primary hyperparathyroidism : report of three cases"; "Interdisciplinary Aspects of Primary Hyperparathyroidism : Symptomatology in a Series of 100 Cases";

				<p>“brown tumor of hyperparathyroidism”; “Mandibular Mass in a Child on Hemodialysis”; “A rare case describing catastrophic destruction of the whole skeleton caused by severe hyperparathyroidism”; “Unusual presentation of primary hyperparathyroidism: report of three cases”</p>		<p>“Mandibular Mass in a Child on Hemodialysis”; “A rare case describing catastrophic destruction of the whole skeleton caused by severe hyperparathyroidism”; “Bone disease in primary hyperparathyroidism”; “Central giant cell granuloma located in the maxilla in a 8 year old boy”; “Brown tumours: widespread involvement of multiple maxillofacial bones and cervical spine”</p>
<p>“brown tumor AND hyperparathyroidism” – SIMILAR ARTICLES</p>			4	<p>“Maxillary brown tumor as initial presentation of parathyroid adenoma: A case report”; “A Rare Case of Concomitant Maxilla and Mandible Brown Tumours, Papillary Thyroid Carcinoma,</p>		<p>“A Rare Case of Concomitant Maxilla and Mandible Brown Tumours, Papillary Thyroid Carcinoma,</p>

				<p>Parathyroid Adenoma, and Osteitis Fibrosa Cystica”; “Brown Tumor of Mandible in Association with Primary Hyperparathyroidism: A Case Report”;</p> <p>“Mandibular Brown Tumor of Secondary Hyperparathyroidism Requiring Extensive Resection: A Forgotten Entity in the Developed World?”</p>		<p>Parathyroid Adenoma, and Osteitis Fibrosa Cystica”;</p> <p>“Brown Tumor of Mandible in Association with Primary Hyperparathyroidism: A Case Report”;</p> <p>“Mandibular Brown Tumor of Secondary Hyperparathyroidism Requiring Extensive Resection: A Forgotten Entity in the Developed World?”;</p>
“brown tumor AND jaw AND parathormone”	“free full text” “10 years” “humans” “English” “Portuguese” “Spanish”	3	1	<p>“Brown tumor at the jaw in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure.”</p>		<p>“Brown tumor at the jaw in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure.”;</p> <p>“Maxillary brown tumor as initial presentation of parathyroid adenoma: A case report”;</p>

"brown tumor AND jaw AND parathormone" – SIMILAR ARTICLES			1	"Primary hyperparathyroidism presenting as a giant cell tumor of the jaws."		"Primary hyperparathyroidism presenting as a giant cell tumor of the jaws."
"histology AND brown tumor AND hyperparathyroidism"	"free full text" "10 years" "humans" "English" "Portuguese" "Spanish"	23	2	"Are brown tumours a forgotten disease in developed countries?"; " Brown Tumors in Patients with Chronic Renal Failure and Secondary Hyperparathyroidism : Report of 12 Cases"		"Are brown tumours a forgotten disease in developed countries?"; " Brown Tumors in Patients with Chronic Renal Failure and Secondary Hyperparathyroidism : Report of 12 Cases"
"radiology AND brown tumor AND hyperparathyroidism"	"free full text" "10 years" "humans" "English" "Portuguese" "Spanish"	25	1	"Radiographical appearance of osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy"		"Radiographical appearance of osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy"

Resultados

O caso clínico nº 1 descreve um paciente do sexo masculino, com 14 anos de idade, no qual foi diagnosticado em 02/02/2000, na clínica da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, uma lesão capsulada na região mentoniana, localizada entre o 4.3 e 3.2, atingindo a linha média. O diagnóstico clínico inicial foi de cisto inflamatório apical ou de um cisto dentígero. O tratamento realizado foi a exérese cirúrgica e a peça operatória foi enviada para o IPATIMUP para diagnóstico anatomopatológico.

O aspeto macroscópico da lesão era nodular com superfície externa acastanhada e cruenta, medindo 2.7 x 2.2 x 1.8 cm. Ao corte, observou-se uma cavidade cística de 1.4 x 0.9 cm. Este paciente possuía ainda uma lesão encapsulada da região anterior da mandíbula, aparentemente individualizada da lesão maior, tendo sido descrita pelo laboratório como um fragmento irregular de tecido acastanhado e granuloso de 1.6 x 1.5 x 0.5 cm. Foi ainda recolhido um terceiro fragmento de tecido ósseo irregular e esbranquiçado, de consistência pétrea, medindo 1.0 x 0.8 x 0.3 cm, da região anterior da mandíbula com potenciais alterações reativas ósseas, na vizinhança da lesão quística.

Na histologia, foram observadas lesões constituídas por células fusiformes e por múltiplas células gigantes multinucleadas. As lesões eram muito vascularizadas, com áreas hemorrágicas e acumulação de pigmento hemossidérico. Estavam presentes focos de infiltrado inflamatório discreto. Na periferia, identificavam-se trabéculas de osso mandibular envolvidas pela lesão.

No processo clínico do paciente não constam os exames imagiológicos.

O caso clínico nº 2 descreve um paciente do sexo masculino, com 8 anos de idade, no qual foi diagnosticado em 24/02/2003, na clínica da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, uma lesão na zona posterior da mandíbula, na zona do ramo ascendente do 4º quadrante. O diagnóstico clínico inicial foi de Síndrome de Gorlin/queratocisto ou de cisto dentígero.

Macroscopicamente, foram descritos três fragmentos de tecido acastanhado, de consistência elástica, medindo em conjunto 0.9 x 0.5 x 0.2 cm.

Histologicamente, foi descrita uma lesão constituída por células fusiformes, sem atipia citológica e por células gigantes multinucleadas do tipo osteoclástico.

No processo clínico do paciente não constam os exames imagiológicos.

O caso clínico nº 3 descreve uma paciente do sexo feminino, com 47 anos de idade, na qual foi diagnosticada em 15/01/2004, na clínica da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, uma lesão na gengiva, junto ao rebordo alveolar no 1º quadrante. O diagnóstico clínico inicial foi de granuloma central de células gigantes. Os dois fragmentos recolhidos mediam em conjunto 2.1 x 1.4 x 0.4 cm e, macroscopicamente, apresentavam uma coloração castanha-escura, consistência fibrosa e frágil.

Histologicamente, a lesão era constituída por células mononucleadas e por numerosas células gigantes multinucleadas. Observavam-se ainda focos de hemorragia e deposição de pigmento hemossidérico. Em área focal era visível um revestimento pavimentoso da gengiva, erosionado.

Radiograficamente, foi visível na ortopantomografia pré-operatória uma lesão radiolúcida unilocular de contornos irregulares, bordos definidos, compatível com uma área de destruição do trabeculado ósseo localizada na região edêntula do 1º quadrante, em íntima relação com o seio maxilar direito.

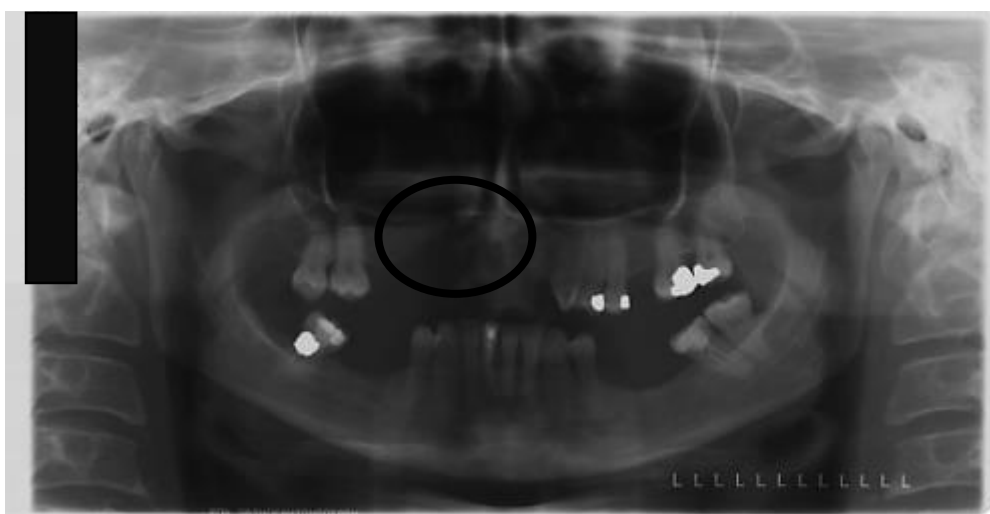


Figura 1 - Ortopantomografia pré-operatória da paciente do caso nº3.

Aproximadamente um ano após a excisão cirúrgica da lesão, foi realizada novamente uma ortopantomografia, na qual foi avaliado o potencial processo de reparação óssea no local da lesão. É perceptível na radiografia a cicatrização da loca cirúrgica ainda que se observe uma grave perda óssea na região edêntula.



Figura 2 - Ortopantomografia pós-operatória (aproximadamente um ano depois) da paciente do caso nº3.

Após um ano e dez meses, foi requisitada nova radiografia panorâmica para que pudesse ser monitorizado o processo de reparação óssea. O tecido ósseo não revelou qualquer recidiva.



Figura 3 - Ortopantomografia pós-operatória (após um ano e dez meses) da paciente do caso nº3

O caso clínico nº 4 descreve um paciente do sexo masculino, com 61 anos de idade, no qual foi diagnosticado em 16/08/2017, num consultório de Medicina

Dentária na região Norte de Portugal, uma lesão mandibular unilocular, de aproximadamente 4x2cm, encapsulada. A lesão foi removida da mandíbula esquerda e região anterior, em relação com as raízes dos dentes 33, 32, 31, 41, 42. Macroscopicamente, a lesão de 5,1g era constituída por dois fragmentos irregulares de tecido hemorrágico com maiores dimensões entre 1,4cm e 3,3cm. Ao corte, apresentavam-se firmes e heterogeneamente acastanhados com áreas esbranquiçadas e congestivas. Não foi observada lesão quística.

Ao exame físico não se verificou qualquer tumefação e observou-se o comprometimento do alinhamento dentário ao longo do 3º quadrante. O paciente era saudável e não apresentava qualquer tipo de sintomatologia associada. Os dentes associados à lesão encontravam-se vitais e com mobilidade dentária.



Figura 4 - Fotografia intra-oral frontal do paciente do caso nº4.



Figura 5 - Fotografia intra-oral frontal esquerda do paciente do caso nº4.



Figura 6 - Fotografia intra-oral oclusal do paciente do caso nº4.

Ao exame histológico observou-se um tumor fibroangiomatóide com numerosas células gigantes multinucleadas. Observou-se ainda hemorragia recente e sinais de hemorragia antiga. Identificou-se um plano ósseo com alterações reativas. Não se observou atipia valorizável, índice mitótico aumentado ou necrose. Não se identificou nenhum cisto.

Radiograficamente, foi visível na ortopantomografia pré-operatória uma lesão radiolúcida unilocular extensa de bordos bem definidos na mandíbula esquerda e região anterior, em relação com as raízes dos dentes 35, 34, 33, 32, 31, 41 e 42. Na região dos Pré-Molares e Canino do 3º quadrante, os contornos da lesão são regulares. Na sua extensão para os incisivos do 3º e 4º quadrantes, os contornos vão-se tornando mais irregulares, apesar de os bordos da lesão se manterem bem definidos. Verifica-se uma perda generalizada da lâmina dura e uma reabsorção das raízes dos dentes que se encontram em relação com a lesão.



Figura 7 - Ortopantomografia pré-operatória do paciente do caso nº4.



Figura 8 - Radiografia intra-oral periapical pré-operatória dos dentes 31, 32, 33, 41 e 42 do paciente do caso nº4.

Aproximadamente seis meses após a excisão cirúrgica da lesão, foi realizada novamente uma ortopantomografia, na qual foi avaliado o potencial processo de reparação óssea no local da lesão. É perceptível na radiografia um aumento da densidade mineral óssea e consequente diminuição da radiolucência no local da lesão, que comprova o processo de cicatrização em curso.



Figura 9 - Ortopantomografia pós-operatória (após seis meses) do paciente do caso nº4.

Após nove meses foi requisitada nova radiografia panorâmica para monitorizar o processo de reparação óssea. O tecido ósseo revelou uma boa cicatrização ao longo destes meses.



Figura 10 - Ortopantomografia pós-operatória (após nove meses) do paciente do caso nº4.

O estudo radiográfico foi ainda complementado através de uma Tomografia Computorizada do maxilar inferior. Nesta, foi observada uma lesão lítica envolvendo os dentes 31, 32, 33, 34 e 35, de contornos irregulares, sugestiva de

agressividade. Foi ainda observado que a lesão condicionou uma posição distoangular dos dentes 31 e 32, por compressão. Tanto nas imagens 3D como nos cortes coronal, sagital e axial, foi possível distinguir o aspeto radiolúcido unilocular da lesão, os seus bordos bem definidos e, essencialmente, foram observadas interrupções significativas das corticais ósseas vestibular e lingual pela sua destruição, sem ter causado a expansão das mesmas.



Figura 11 - Imagem 3D pré-operatória da mandíbula do paciente do caso nº 4. Vista Vestibular.



Figura 12 - Imagem 3D pré-operatória da mandíbula do paciente do caso nº 4. Vista lingual.

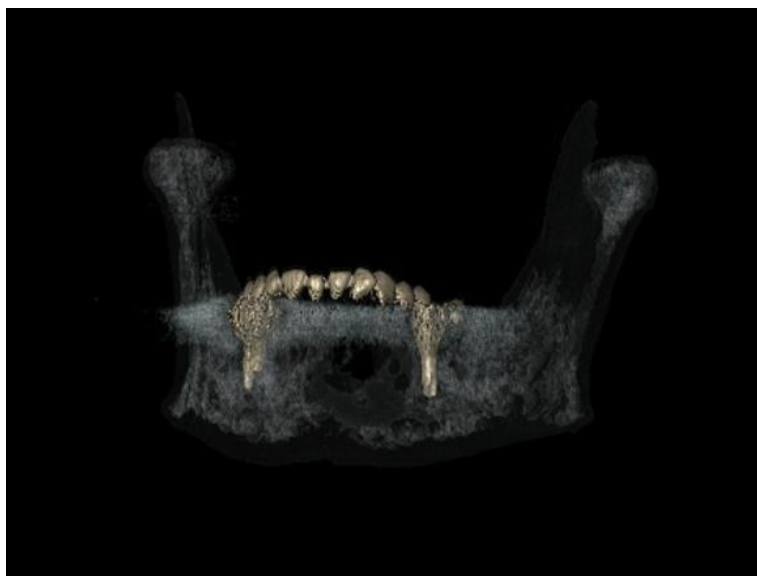


Figura 13 - Imagem 3D pré-operatória da mandíbula do paciente do caso nº 4. Vista Vestibular.



Figura 14 - Imagem 3D pré-operatória da mandíbula do paciente do caso nº 4. Vista Lingual.

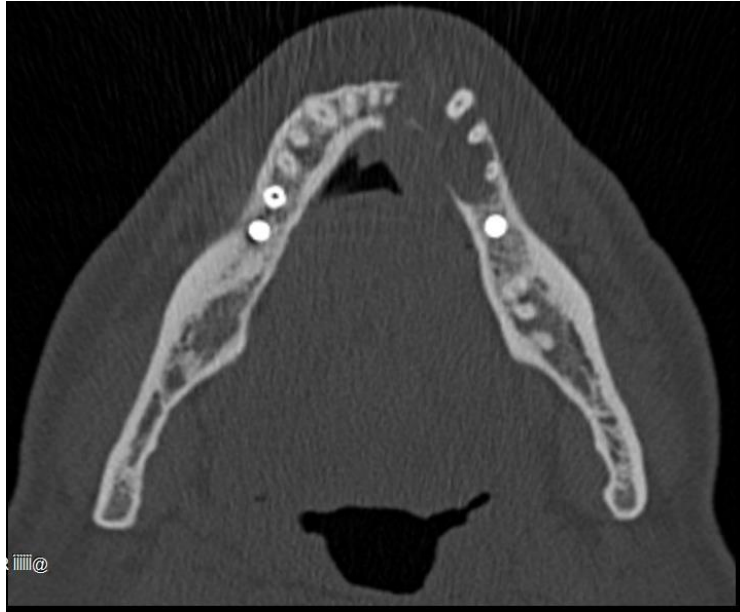


Figura 15 - : TAC pré-operatório da mandíbula do paciente do caso nº 4. Corte axial.

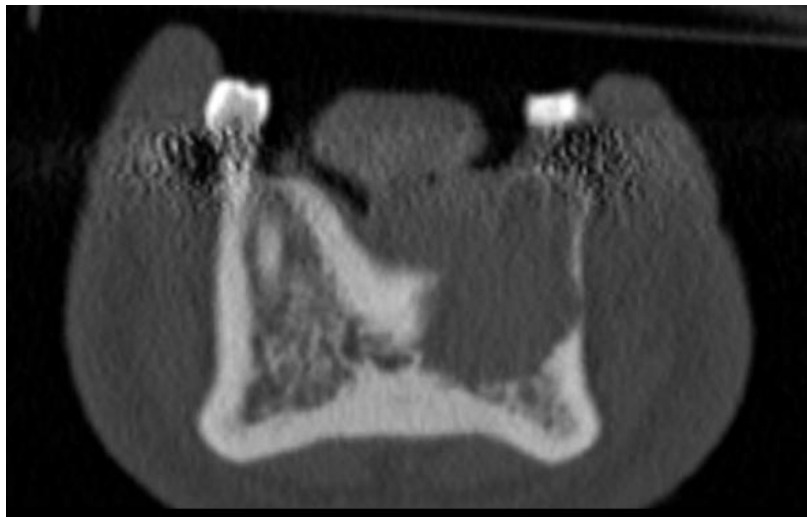


Figura 16 - TAC pré-operatório da mandíbula do paciente do caso nº 4. Corte coronal.



Figura 17 - TAC pré-operatório da mandíbula do paciente do caso nº 4. Corte sagital.

Como forma de concluir o diagnóstico, foram pedidas pela médica dentista do consultório de Medicina Dentária na região Norte de Portugal, análises laboratoriais específicas para despiste do Tumor Castanho associado ao HPT. Foram realizadas análises bioquímicas aos seguintes elementos:

- CÁLCIO (espectrofotometria): **8.6 mg/dl**
 - VR: 8.8 – 10 mg/dl
- FÓSFORO (espectrofotometria): **2.9 mg/dl**
 - VR: 2.3 – 4.7 mg/dl
- MAGNÉSIO (cinética enzimática): **1.94 mg/dl**
 - VR: 1.60 – 2.60 mg/dl
- ALBUMINA (espectrofotometria): **39.7 g/L**
 - VR: 32.0 – 46.0 g/L
- VITAMINA D (25-HIDROXI) (imunoquimioluminescência): **40.5 ng/mL**
 - VR: 30.0 – 40.0 ng/mL

Foram ainda realizadas análises endocrinológicas:

- PARATHORMONA (INTACTA) (quimioluminescência): **58.20 pg/mL**
 - VR: 15.00 – 68.30 pg/mL

Verificou-se então que apenas havia uma ligeira diminuição do cálcio de apenas 0.2 mg/dl, comparando com o limite mínimo para a referência de

normalidade. Também os valores de Vitamina D (25-HIDROXI) estavam ligeiramente elevados em 0.5 ng/mL, comparando com o limite máximo para a referência de normalidade. No entanto, nenhuma destas mínimas alterações foi considerada relevante pelo endocrinologista. Todos os outros valores se encontravam dentro dos valores de referência.

Número do paciente e ano	Idade e Sexo	Análises laboratoriais	Características clínicas	Características histológicas	Características imagiológicas	Tratamento	Controlo pós-operatório
1 (2000)	14 M	Não constavam no processo do doente análises laboratoriais.	Não constavam no processo do doente características clínicas.	<p>Peça 1- Observa-se lesão constituída por células fusiformes e por múltiplas células gigantes multinucleadas; a lesão é muito vascularizada, com áreas hemorrágicas e acumulação de pigmento hemossidérico. Há focos de infiltrado inflamatório discreto. Na periferia, identificam-se trabéculas de osso mandibular envolvidas pela lesão.</p> <p>Peça 2 - Observa-se lesão constituída por células fusiformes e por múltiplas células gigantes multinucleadas; a lesão é muito vascularizada, com áreas hemorrágicas e acumulação de pigmento hemossidérico. Há focos de infiltrado inflamatório discreto. Na periferia, identificam-se trabéculas de osso mandibular envolvidas pela lesão.</p>	A ortopantomografia não constava no processo clínico do doente da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.	Excisão cirúrgica da lesão.	Foram realizadas consultas de controlo na FMDUP nas seguintes datas: 28/06/2000; 11/10/2000; 07/03/2001; 21/11/2002; 27/02/2003; 15/05/2003; 12/06/2003; 27/11/2003. Sem recidiva.

				<p>Peça 3 - Observa-se lesão constituída por células fusiformes e por múltiplas células gigantes multinucleadas; a lesão é vascularizada e com focos hemorrágicos. Na periferia, identificam-se trabéculas de osso mandibular reativo envolvidas pela lesão e tecido conjuntivo-fibroso com discreto infiltrado inflamatório linfocitário.</p>			
2 (2003)	8 M	Não constavam no processo do doente análises laboratoriais.	Não constavam no processo do doente características clínicas.	Lesão constituída por células fusiformes, sem atipia citológica e por células gigantes multinucleadas de tipo osteoclástico.	A ortopantomografia não constava no processo clínico do doente da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.	Excisão cirúrgica da lesão.	Não constava no processo clínico do doente qualquer referência às consultas de controlo pós-operatório.

3 (2004)	47 F	Não constavam no processo do doente análises laboratoriais.	Não constavam no processo do doente características clínicas.	Lesão constituída por células mononucleadas e por numerosas células gigantes multinucleadas. Observam-se ainda focos de hemorragia e deposição de pigmento hemossidérico. Em área focal observa-se revestimento pavimentoso da gengiva, erosionado.	<u>ORTOPANTOMOGRRAFIA</u> Lesão radiolúcida unilocular de contornos irregulares, bordos definidos, compatível com uma área de destruição do trabeculado ósseo localizada na região edêntula do 1º quadrante, em íntima relação com o seio maxilar direito.	Excisão cirúrgica da lesão.	Foram realizadas ortopantomografias a 06/01/2005 e a 24/11/2005 para controlo pós-operatório. Sem recidiva.
-------------	---------	---	---	---	---	-----------------------------	---

4 (2017)	61 M	<p>Bioquímicas</p> <p>- CÁLCIO (espectrofotometria): 8.6 mg/dl</p> <p>- FÓSFORO (espectrofotometria): 2.9 mg/dl</p> <p>MAGNÉSIO (cinética enzimática): 1.94 mg/dl</p> <p>-ALBUMINA (espectrofotometria): 39.7 g/L</p> <p>-VITAMINA D (25-HIDROXI) (imunoquimioluminescência): 40.5 ng/mL</p> <p>Endocrinologia</p> <p>PARATHORMONA (INTACTA) (quimioluminescência): 58.20 pg/mL</p>	<p>Paciente saudável, sem nenhum problema de saúde.</p> <p>Lesão detetada numa consulta de rotina.</p> <p>Sem sintomatologia associada.</p> <p>Sem tumefação.</p> <p>Alinhamento dentário no 3º quadrante comprometido.</p> <p>Os dentes associados à lesão encontravam-se vitais.</p> <p>Os dentes associados à lesão apresentavam mobilidade dentária.</p>	<p>Ao exame histológico observa-se tumor fibroangiomatóide com numerosas células gigantes multinucleadas. Observa-se hemorragia recente e sinais de hemorragia antiga. Identifica-se plano ósseo com alterações reativas. Não se observa atipia valorizável, índice mitótico aumentado ou necrose. Não se identifica cisto.</p>	<p><u>ORTOPANTOMOGRÁFIA</u></p> <p>Lesão radiolúcida unilocular extensa de bordos bem definidos na mandíbula esquerda e região anterior, em relação com as raízes dos dentes 35, 34, 33, 32, 31, 41 e 42.</p> <p>Na região dos Pré-Molares e Canino do 3º quadrante, os contornos da lesão são regulares. Na sua extensão para os incisivos do 3º e 4º quadrantes, os contornos vão-se tornando mais irregulares, apesar de os bordos da lesão se manterem bem definidos.</p>	<p>Excisão cirúrgica da lesão.</p>	<p>Foram realizadas ortopantomografias a 13/11/2017 e a 26/02/2018 para controlo pós-operatório. Sem recidiva.</p>
-------------	---------	---	--	---	---	------------------------------------	--

					<p>Há uma perda generalizada da lâmina dura e uma reabsorção das raízes dos dentes que se encontram em relação com a lesão.</p> <p><u>TAC:</u></p> <p>Lesão lítica envolvendo os dentes 31, 32, 33, 34 e 35;</p> <p>Compressão dos dentes 31 e 32, contribuindo para a sua disto-angulação;</p> <p>Lesão radiolúcida unilocular;</p> <p>Contornos irregulares;</p> <p>Bordos bem definidos;</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

					<p>Interrupções significativas das corticais ósseas vestibular e lingual pela sua destruição;</p> <p>Sem expansão das corticais ósseas.</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

F- feminino; M- masculino

Tabela II - Resultados obtidos nas análises das características clínicas, histológicas e imagiológicas das lesões compatíveis com Tumor Castanho associado ao HPT, presentes nos maxilares dos quatro pacientes em estudo.

Discussão

Características Clínicas

Ao exame físico foi possível observar-se, no paciente do caso nº 4, o comprometimento do alinhamento dentário ao longo do 3º quadrante, assim como, mobilidade dentária nos dentes associados à lesão, à semelhança do que aconteceu num caso de Tumor Castanho associado ao HPT documentado por *Agnihotri, M., et al.*, no qual se verificou que o alinhamento dentário no maxilar inferior direito foi perturbado, sendo que os dentes associados à lesão apresentavam mobilidade. [12] No entanto, não se observou, no paciente do caso nº 4, qualquer tumefação. Pelo contrário, nesse mesmo caso de Tumor Castanho associado ao HPT documentado por *Agnihotri, M., et al.*, um homem de 30 anos apresentou uma tumefação da face no lado direito que ia aumentando gradualmente desde há 5 meses. A lesão era firme e dura, não macia, profunda e livre da pele sobrejacente. O exame intraoral mostrou uma massa exofítica. [12]

Segundo *Pawlak, W., et al.*, intra-oralmente, os Tumores Castanhos associados ao HPT apresentam-se como uma tumefação dolorosa, dura, claramente visível e palpável. [3] No entanto, segundo *Pechalova, P.F., et al.*, estes tumores são, geralmente, macios, indolores e elásticos à palpação. [9]

Aquando da realização da anamnese clínica do paciente do caso nº 4, concluiu-se que este era saudável. Para além disso, não apresentava qualquer tipo de sintomatologia associada, tendo a lesão sido detetada num consulta de rotina. Segundo *Jodkowska, A., et al.*, a forma clássica de HPT é descrita como uma doença multisistémica sintomática, cujos sintomas mais evidentes são a nível renal e esquelético, como por exemplo: nefrolitíase, nefrocalcinose, OFC e osteoporose. Há ainda sintomas não específicos da doença provenientes de diferentes órgãos, incluindo: cardiovascular, gastrointestinal, reumático e neuropsicológico que, naturalmente, mimetizam outras doenças. Existem ainda

manifestações que são específicas do HPT, como é o caso do Tumor Castanho. [5] No entanto, a apresentação clínica do PHPT tem vindo a mudar globalmente. A maioria dos pacientes diagnosticados com esta doença não apresentam alterações esqueléticas ou complicações renais. Com o tempo, países como o Brasil e a China têm sofrido uma alteração da apresentação clínica da doença para a forma assintomática. No entanto, outros países asiáticos como a Índia, o Irão, a Arábia Saudita e a Tailândia manifestam, de uma forma generalizada, a forma sintomática do PHPT, com manifestações esqueléticas. [13]

Segundo *Bandeira, F., et al.*, as características clínicas da OFC manifestam-se através de: dores nos ossos, deformidades do esqueleto e fraturas patológicas (particularmente nos ossos longos e extremidades). Um dos sinais e sintomas de uma doença óssea severa é o enfraquecimento muscular acompanhado de hiperreflexia. Os pacientes apresentam, usualmente, sintomas não específicos como: fraqueza, depressão e constipação, devendo estar relacionados, primariamente, com as deformações esqueléticas características da doença. Podem ainda apresentar sintomas como: confusão, perda de memória, irritabilidade, dificuldade de concentração e distúrbios do sono. [12]

Quando um Tumor Castanho envolve a face e tem um crescimento progressivo, pode causar deformidades graves, desconforto, alteração do aparelho mastigatório e dificuldade respiratória. [9] Os sintomas, quando presentes, resultam das dimensões consideráveis do tumor e da sua localização mas, na maioria dos casos, quando surge a nível da maxila, não é doloroso. [9]

Em meados de 1930, as manifestações clínicas da OFC foram observadas em, aproximadamente, 1/3 dos indivíduos afetados com HPT. Num estudo atual, os Tumores Castanhos foram observados em 10% dos casos e em áreas específicas.[5]

Segundo *Pawlak, W., et al.*, o envolvimento da mandíbula pelo Tumor Castanho foi relatado em 4,5% de pacientes com HPT. Já o envolvimento da maxila é descrito como sendo muito raro. [9] Os quatro casos em estudo comprovam a maior prevalência do tumor na mandíbula, em detrimento do seu aparecimento na maxila. A lesão no paciente do caso nº 1 encontrava-se localizada na região mentoniana e a do paciente do caso nº 2 a nível da zona

posterior da mandíbula, no ramo ascendente do 4º quadrante. Também a lesão do paciente do caso nº 4 se encontrava a nível mandibular, no corpo da mandíbula do lado esquerdo e na zona anterior. Já a lesão do paciente do caso nº 3 apareceu na maxila, junto ao rebordo alveolar do 1º quadrante.

Uma das limitações deste estudo é o facto de as características clínicas só estarem presentes num dos quatro casos em estudo, mais especificamente no caso nº 4.

Características Imagiológicas

Nas ortopantomografias pré-operatórias dos pacientes dos casos nº 3 e nº 4 e na TAC realizada ao paciente do caso nº 4, foi observado que ambas as lesões se apresentavam como uma radiolucência unilocular. Segundo *Pechalova, P.F, et al.*, estes tumores podem aparecer radiograficamente como sendo lesões osteolíticas uni ou multiloculares. [9] Pelo contrário, num caso de Tumor Castanho associado ao HPT documentado por *Gadhia, T., et al.*, a tomografia computadorizada da cabeça e pescoço revelou lesões multiloculares e expansivas na maxila. [13]

Na TAC realizada ao paciente do caso nº 4, foi possível ainda verificar-se a destruição das corticais ósseas vestibular e lingual, que causou a sua interrupção, no entanto, não causou a sua expansão, característica comumente associada aos Tumores Castanhos associados ao HPT. Vários casos que documentaram o tumor em estudo, como por exemplo, os casos de *Youssef, D. M., et al.* e de *Gadhia, T., et al.*, descreveram uma lesão unilocular expansiva e multilocular expansiva, respetivamente, sendo que o primeiro partilha a característica da unilocularidade com o paciente do caso nº 4, mas ambos os casos documentados pela literatura diferem da lesão do paciente em estudo, pelo carácter expansivo da lesão.

A lesão documentada no paciente do caso nº 3 apresenta, na ortopantomografia pré-cirúrgica, contornos irregulares. Na TAC realizada ao paciente do caso nº4 é possível também observar-se os contornos irregulares que a lesão apresenta, característica que corrobora o descrito na literatura a respeito do Tumor Castanho associado ao HPT. Segundo *Bandeira, F., et al.*, o diagnóstico radiográfico deste tumor pode ser realizado através de determinados achados e um deles é a presença de lesões escleróticas ou osteolíticas com margens irregulares. [12]

Nas ortopantomografias pré-operatórias dos pacientes dos casos nº 3 e nº 4, assim como na TAC realizada ao paciente do caso nº4, também ambas as lesões visíveis se apresentavam com bordos bem definidos em toda a sua

extensão. Segundo *Pawlak, W., et al.*, os Tumores Castanhos desenvolvem-se nos ossos e apresentam-se como lesões osteolíticas bem demarcadas e circunscritas. [3] Pelo contrário, num caso de Tumor Castanho associado ao HPT documentado por *Nunes, T.B., et al.*, as imagens radiográficas revelaram uma lesão osteolítica mal definida causando expansão da mandíbula afetada. [14] Segundo *Bandeira, F., et al.*, uma desmineralização óssea difusa corresponde a um dos achados radiográficos que pode auxiliar no diagnóstico radiográfico do tumor em estudo. [12]

Na lesão documentada no paciente do caso nº 4, através da ortopantomografia pré-operatória, verifica-se uma perda generalizada da lâmina dura e uma reabsorção das raízes dos dentes que se encontram em relação com a lesão. Estas características estavam igualmente presentes num caso de Tumor Castanho associado ao HPT documentado por *Nunes, T.B., et al.* [14] Segundo *Youssef, D.M., et al.*, os achados radiográficos da Osteíte Fibrosa Cística na mandíbula incluem, entre outros, a perda da lâmina dura dos dentes. [6]

Em estadios severos e tardios do hiperparatireoidismo podem verificar-se alterações esqueléticas. Estas alterações decorrem de um aumento do número de osteoclastos que destroem a matriz óssea, causando reabsorção óssea, que será visível radiograficamente através de radiolucências. Consequentemente, surge um aumento da atividade osteoblástica, resultando em nova formação óssea. A perda óssea predispõe os indivíduos a microfraturas e a fenómenos hemorrágicos, resultando daí um influxo de macrófagos e um aumento do tecido fibroso, criando-se uma massa de tecido reativo denominada Osteíte Fibrosa Cística, também conhecida como Tumor Castanho. [8]

A literatura reportou ainda outras características que auxiliam no diagnóstico radiográfico do Tumor Castanho associado ao HPT, tais como: fraturas patológicas (particularmente nos ossos longos e extremidades); crânio com aparência de “sal e pimenta”; erosões e reabsorções ósseas das falanges distais; córtex dos ossos longos, muitas vezes, extremamente fino e quase inexistente em alguns pacientes; condensação da arquitetura trabecular, produzindo uma aparência de “vidro fosco” que lembra a displasia fibrosa; lesões destrutivas múltiplas na mandíbula; expansões ósseas das corticais vestibulares e linguais; e espaçamento interdentário [12], [9], [13], [8], [6]. Na lesão visível na

TAC do paciente do caso nº 4, é possível observar-se a compressão dos dentes 31 e 32 pela lesão, contribuindo para a sua disto-angulação, levando ao aparecimento de espaçamento interdentário entre os dentes 32 e 33.

À semelhança do que acontece no Tumor Castanho associado ao HPT, na Displasia Fibrosa, o osso fica mais elástico e mais frágil e com uma aparência em “vidro fosco”. Na TAC observa-se um padrão medular fino a substituir as corticais e a medular com margens indistintas, podendo haver expansão óssea. No entanto, esta doença aparece sempre antes dos 25 anos, sendo que o Tumor Castanho associado ao HPT tem uma maior prevalência a partir dos 50 anos. [11] Nem a lesão do paciente do caso nº 3, nem a do paciente do caso nº 4 vão de encontro ao diagnóstico radiográfico de Displasia Fibrosa.

Outra patologia que pode ser considerada no diagnóstico diferencial com o Tumor Castanho associado ao HPT é o Ameloblastoma unilocular, que apresenta características imagiológicas compatíveis com a lesão do paciente do caso nº4. Os ameloblastomas sólidos podem apresentar-se como defeitos radiolúcidos uniloculares, assemelhando-se a quase todos os tipos de lesão cística. As margens dessas lesões radiolúcidas têm , frequentemente, um festonamento irregular. Em muitos casos, um dente não erupcionado, mais frequentemente um terceiro molar inferior, está associado ao defeito radiolúcido. [11]

Na lesão da paciente do caso nº 3 podem ainda ser considerados outros possíveis diagnósticos diferenciais, tais como: Osteonecrose associada aos bifosfonatos, Cisto residual e Metástases múltiplas do osso.

Nos casos mais graves, a Osteonecrose associada aos bifosfonatos cria uma imagem radiolúcida mal definida, com aspecto de “roído de traça”, com ou sem sequestro radiopaco central, no entanto, as lesões dos pacientes dos casos nº3 e nº 4, apresentam-se com uma boa definição. [11]

O Cisto residual apresenta-se como uma radiolucidez oval no osso alveolar, no local de uma extracção prévia. [11] Tendo em conta que a lesão do paciente do caso nº 3 se encontra numa área desdentada, é possível a presença deste tipo de cisto, no entanto, a lesão não tem forma oval, como é típico nos Cistos residuais.

As metástases intra-ósseas correspondem a 3% dos tumores malignos da cavidade oral, podendo ser provenientes de neoplasias do pulmão, mama, próstata, rim, cólon ou recto. Radiograficamente apresentam-se como uma radiolucidez difusa pouco delimitada. [11] A lesão no 1º quadrante do paciente do caso nº 3 pode assemelhar-se a esta patologia pelos seus contornos irregulares, no entanto, apresenta bordos definidos.

Para além do Ameloblastoma unilocular, na lesão do paciente do caso nº 4 podem ainda ser considerados outros possíveis diagnósticos diferenciais, tais como: Cisto ósseo aneurismático, Cisto radicular e Queratocisto.

O Cisto Ósseo Aneurismático manifesta-se, radiograficamente, através de lesões radiolúcidas uni ou multiloculares. Histologicamente, estes cistos são rodeados por tecido conjuntivo com células gigantes multinucleadas e apresentam vasos e sangue. Além disso, podem causar migração ou reabsorção dos dentes adjacentes e têm uma maior prevalência na mandíbula. Todas estas características são compatíveis com lesões de Tumor Castanho associado ao HPT, nomeadamente com a lesão presente no paciente do caso nº4. No entanto, o Cisto Ósseo Aneurismático aparece, principalmente, em jovens com menos de 30 anos.[11]

Os Cistos radiculares podem desenvolver-se como imagens radiolúcidas periapicais pequenas, no entanto, é possível que ocorra um crescimento significativo e as lesões podem ocupar todo um quadrante. Observa-se perda da lâmina dura ao longo da raiz adjacente e a reabsorção radicular é comum, tal como acontece na lesão do paciente do caso nº4. No entanto, na lesão em questão, os dentes associados encontravam-se vitais, excluindo-se, desta forma, este possível diagnóstico. [11]

Os Queratocistos odontogénicos exibem uma área radiolúcida, com margens escleróticas frequentemente bem definidas. São, normalmente, lesões grandes, particularmente no corpo posterior e no ramo da mandíbula, à semelhança da lesão referida, podendo apresentar-se na forma multiloculada.[11]

Segundo *Neville, B., et al.*, a Doença de Paget caracteriza-se por uma reabsorção óssea excessiva seguida de uma reparação desorganizada,

resultando daí um osso denso e esclerótico. Radiograficamente, nas fases iniciais, a doença manifesta-se através de zonas radiolúcidas, tornando-se o osso mais espesso (osso em “algodão em rama”) mas mais frágil. Este tipo de lesões pode mimetizar o Tumor Castanho associado ao HPT, principalmente porque podem também causar fraturas dos ossos longos, expansões ósseas, dor profunda no osso e perda do ligamento periodontal. No entanto, ao contrário do que acontece com o tumor em estudo, a Doença de Paget é mais prevalente na maxila, os dentes apresentam hipercimentose e o cálcio e o fosfato encontram-se normais, estando apenas aumentada a fosfatase alcalina. [11]

Quando nos deparamos com uma lesão óssea osteolítica, a avaliação completa da história médica, dos achados bioquímicos e radiográficos podem ajudar a alcançar um diagnóstico correto e a evitar ressecções ósseas desnecessárias. [10]

Uma das limitações deste estudo passa pela ausência, nos processos clínicos dos doentes, das ortopantomografias pré e pós-cirúrgicas realizadas na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP), em 2000 e 2003, aos pacientes dos casos nº 1 e nº 2, respetivamente.

Características Histológicas

Histologicamente, o paciente do caso nº 4 apresenta um Tumor Fibroangiomatóide, tendo assim a lesão na sua constituição tecido fibroso, que poderia ser o resultado do processo de reabsorção óssea ocorrido nos casos de Tumor Castanho associado ao HPT. Além disso, o tumor é referido como sendo angiomatóide, o que corrobora o descrito pela literatura sobre a patologia em estudo. Esta lesão é referida como “tumor Castanho” devido à cor castanha avermelhada da amostra de tecido, que se deve aos eritrócitos extravasados e à deposição de hemossiderina. [14], [1]

Segundo *Agnihotri, M., et al. e Pawlak, W., et al.*, citologicamente, o Tumor Castanho é indistinguível de qualquer outra lesão de células gigantes, sendo os dois componentes principais destas lesões: células fusiformes mononucleadas ou células do estroma, e células gigantes multinucleadas do tipo “osteoclastos”. Torna-se assim difícil distinguir esta entidade de outras lesões de células gigantes da mandíbula como granuloma reparativo de células gigantes, querubismo e tumor de células gigantes. A distinção é, no entanto, muito importante, uma vez que o modo de atuação é muito diferente. Uma história clínica detalhada, a presença de múltiplas lesões e a existência de cálculos renais são pistas importantes. O alto nível de PTH associado a um nível sérico de cálcio baixo ou alto confirma o diagnóstico de Tumor Castanho associado ao HPT.[15], [3]

No exame histológico realizado às peças biopsadas, nos quatro pacientes em estudo, foram encontrados resultados semelhantes entre os quatro doentes e ainda semelhantes aos resultados de casos de Tumor Castanho associado ao HPT documentados pela literatura.

A presença, nas peças histológicas, de células gigantes multinucleadas foi constatada nos quatro casos em estudo, sendo que no paciente do caso nº 2 foi especificamente referido pelo laboratório que as células encontradas eram do tipo osteoclástico. Também num caso de Tumor Castanho associado ao HPT documentado por *Nunes, T.B., et al.*, o exame histopatológico demonstrou a

presença abundante de células gigantes multinucleadas, tendo sido o resultado consistente com lesões de células gigantes centrais. [14]

Nos pacientes dos casos nº 1 e nº 2 foram ainda visualizadas células fusiformes, à semelhança do que a literatura descreve como sendo característica do tumor em estudo. Segundo *Qaisi, M., et al.*, histologicamente, as lesões de Tumor Castanho associado ao HPT são idênticas aos granulomas reparadores centrais de células gigantes, consistindo num estroma de células fusiformes e numerosas células multinucleadas gigantes do tipo osteoclástico. [1]

Nos pacientes dos casos nº 1, nº 3 e nº 4 as lesões foram descritas como sendo muito vascularizadas, com áreas hemorrágicas e com acumulação de pigmento hemossidérico. Só o exame histopatológico do paciente do caso nº 2 não faz referência a esta característica que, segundo a literatura, é responsável pela cor castanha avermelhada do tecido tumoral. [14] Segundo *Shetty, A.D., et al.*, histologicamente, os tumores Castanhos são caracterizados por um estroma fibroblástico e por várias células gigantes multinucleadas parecidas com osteoclastos, muitas vezes intercaladas com infiltrados hemorrágicos e depósitos de hemossiderina. [2] Um caso de Tumor Castanho associado ao HPT documentado por este mesmo autor *Shetty, A.D., et al.*, revelou tecido conjuntivo fibrovascular hemorrágico com células gigantes multinucleadas compatíveis com o diagnóstico de uma lesão de células gigantes, o que corrobora o que foi já descrito pela literatura. [2]

Análises realizadas a amostras de osso biopsadas, confirmam uma redução do osso cortical em pacientes com PHPT comparados com o grupo controlo, com relativa preservação dos parâmetros trabeculares. No entanto, estudos epidemiológicos realizados demonstraram um aumento do risco de fratura tanto em zonas vertebrais como não-vertebrais. Concluindo, tanto os compartimentos ósseos trabeculares como os corticais são afetados no PHPT, com uma diminuição da densidade volumétrica, corticais finas e com trabeculados ósseos heterogêneos e mais espaçados. [13]

Entre as lesões com características histológicas e radiológicas semelhantes ao Tumor Castanho associado ao HPT encontramos o CGCG. No CGCG há a formação de tecido ósseo reparativo e há a possibilidade de uma transformação hemorrágica do cisto. A biópsia aspirativa revela, normalmente,

numerosas células gigantes multinucleadas do tipo osteoclastos, à semelhança do que acontece na patologia em estudo. Radiograficamente, o CGCG pode aparecer como uma radiolucência uni ou multilocular, com uma boa ou má definição das margens e variados graus de expansão das corticais ósseas, enquadrando-se assim as lesões dos pacientes dos casos nº 3 e nº 4 neste Granuloma. As características clínicas do CGCG podem variar. Desde a forma assintomática ou com um crescimento lento, associado à forma não agressiva (60-80% dos casos), até à forma agressiva (19-40%) onde pode ocorrer mutilação óssea, migração ou perda dentária, reabsorção radicular, infiltração dos tecidos moles, sintomatologia dolorosa, parestesias, fraturas patológicas e ainda recorrências. [16] No entanto, O CGCG apesar de se poder desenvolver em qualquer idade, é mais comum em pacientes na segunda e terceira década de vida (74%), sendo que também pode ocorrer em crianças. Outra forma de diferenciar o diagnóstico entre as duas patologias é através das análises laboratoriais, nas quais são de esperar valores de cálcio, fosfato, fosfatase alcalina e PTH normais no CGCG. [16] No paciente do caso nº 1 foi referida ao laboratório, pelo Médico Dentista, a suspeita de CGCG. Em todos os pacientes em estudo as características histológicas vão de encontro a ambas as patologias.

Outra lesão com características histológicas e radiológicas semelhantes ao Tumor Castanho associado ao HPT é o Querubismo. Histologicamente, nesta doença verifica-se a presença de células multinucleadas num estroma fibrovascular. Radiograficamente, estas lesões apresentam-se como zonas radiolúcidas e multiloculares de osso expansivo. Estas características suportam também o diagnóstico de Tumor Castanho associado ao HPT. No entanto, ao contrário do que acontece no Tumor em estudo, nas lesões de Querubismo há uma diminuição da atividade com diminuição de células gigantes depois dos 12 anos de idade. Além disso, a sua apresentação é simétrica, não há envolvimento do côndilo e dos ossos adjacentes e a expressão da doença acontece entre os 2,5 e os 5 anos. [11] O resultado histológico enviado pelo laboratório ao paciente do caso nº 1, considerava esta patologia como potencial diagnóstico. Em todos os pacientes em estudo as características histológicas vão de encontro a ambas as patologias. No entanto, pelo menos nos pacientes dos casos nº 3 e nº4,

radiologicamente, as lesões são uniloculares, ao contrário do que acontece nas lesões de querubismo, excluindo este diagnóstico.

Análises laboratoriais

No caso nº 4, como forma de concluir o diagnóstico, foram pedidas pela Médica Dentista análises laboratoriais específicas para despiste do Tumor Castanho associado ao HPT. Foram realizadas análises bioquímicas aos seguintes elementos: Cálcio, Fósforo, Magnésio, Albumina, Vitamina D (25-HIDROXI). Foram ainda realizadas análises endocrinológicas à Paratormona (intacta). Nenhuma das mínimas alterações verificadas nos valores de Cálcio e de Vitamina D (25-HIDROXI) foi considerada relevante pelo endocrinologista, tendo-se assim concluído que o diagnóstico definitivo não era de Tumor Castanho associado ao HPT, apesar de todas as outras características já descritas, imagiológicas e histológicas, tornarem esta lesão compatível com o tumor em estudo.

Pelo contrário, em dois casos de Tumor Castanho associado ao HPT documentados por *Akkas, B.E., et al.* e *Huang, R., et al.*, o cálcio sérico, a fosfatase alcalina (ALP) e os níveis de PTH foram medidos, constatando-se que se encontravam significativamente elevados. Os pacientes não tinham sinais bioquímicos ou clínicos de insuficiência renal (os níveis de creatinina e ureia estavam completamente normais). [7], [4]

Segundo *Shetty, A.D., et al.*, o diagnóstico de Tumor Castanho associado ao HPT deve ser confirmado através da análise dos níveis séricos de cálcio e PTH, uma vez que as características histológicas por si só são insuficientes, podendo assemelhar-se a qualquer tumor de células gigantes. [2]

De acordo com *Sia, H.K., et al.*, os níveis de cálcio e PTH no sangue devem ser ambos verificados, uma vez que um paciente com HPT primário pode ter um nível normal de cálcio no sangue devido a muitos fatores, como por exemplo, por deficiência de vitamina D. Um nível de PTH maior que o esperado com um nível normal a elevado de cálcio no sangue suporta o diagnóstico de Tumor Castanho associado ao HPT.[17]

Segundo *Jodkowska, A., et al.*, o perfil bioquímico típico de PHPT passa por uma: hipercalcemia, hipercalciúria e uma hipofosfatemia, simultaneamente. [5]. Ao contrário do que acontece no HPT primário, o HPT secundário está tipicamente associado a hipocalcemia sérica e hiperfosfatemia. [1]

Segundo *Bandeira, F., et al.*, em casos de PHPT graves e sintomáticos, é comum uma elevação acentuada do cálcio sérico e das concentrações de PTH. A função renal, a concentração sérica de 25-hidróxi-vitamina D e o cálcio urinário presente em urina de 24 horas devem ser avaliados. [12]

Nos pacientes dos casos nº 1, nº 2 e nº3, não constam nos processos clínicos quaisquer análises laboratoriais, sendo assim considerado que estas não foram requeridas pelo Médico Dentista anterior ou posteriormente à excisão das lesões.

Tratamento

Nos pacientes dos casos nº 1, nº 2 e nº 3, o tratamento efetuado foi a excisão cirúrgica da lesão, após realizada a análise clínica e radiológica, não tendo sido realizadas análises laboratoriais. Logo, os Médicos Dentistas não procederam como é recomendado na literatura. Pelo contrário, no paciente do caso nº 4, foram realizadas também análises bioquímicas previamente à excisão cirúrgica da lesão que permitiram despistar a possibilidade de Tumor Castanho associado ao HPT, que obrigaria a uma abordagem diferente no plano de tratamento.

Segundo *Youssef, D.M., et al.*, a terapia passa pela excisão cirúrgica do tumor do osso, juntamente com o tratamento do HPT. [6] A ressecção cirúrgica do tumor castanho deve ser considerada se a massa não regridir com a correção do hiperparatireoidismo, após um período médio de acompanhamento de um a dois anos, ou se o paciente for sintomático. [18] A maioria dos autores considera a ressecção da paratiróide e a observação clínica da remodelação óssea como a melhor forma de tratamento em casos de Tumor Castanho. [10] O tratamento médico deste tumor baseado em altas doses de vitamina D é eficaz em muitos casos, no entanto, a maioria das vezes, estas lesões requerem paratireoidectomia total ou subtotal. [18]

A ressecção cirúrgica e a descompressão dos tumores castanhos são, por vezes, urgentemente necessárias, quando se encontram em locais anatómicos que podem comprometer a área local por expansão contínua, como o tumor castanho no osso maxilar, causando deformidade grave e dificuldade respiratória. [18]

A paratireoidectomia é o tratamento de excelência para os pacientes com PHPT sintomático. Com este tratamento conseguem verificar-se várias melhorias, tais como: regressão das deformidades do esqueleto, aumento da densidade mineral óssea e uma diminuição dos tumores ósseos de células gigantes, também designados de osteoclastomas. Ao contrário do que acontece com os pacientes sintomáticos, nos assintomáticos não se verifica uma melhoria

tão acentuado após o tratamento cirúrgico. [12] Nas ortopantomografias pós-cirúrgicas dos pacientes dos casos nº 3 e nº 4, conseguimos observar uma boa cicatrização das locas cirúrgicas, sem sinais de recidiva, constatando-se nas radiografias pós-cirúrgicas do paciente do caso nº 4 um aumento da densidade mineral óssea, tal como prevê a literatura.

Num caso documentado por *Sandoval, M.A.* em 2003, foi elegida a paratiroidectomia como tratamento de eleição para uma paciente com PHPT que apresentava já associada OFC. *Sandoval, M.A.* realizou uma radiografia pós-operatória 38 meses após a paratiroidectomia que mostrou também uma completa remineralização da lesão lítica previamente observada. A área que anteriormente tinha sido ocupada pela OFC aparecia hiperdensa, o que indicava formação óssea após a paratiroidectomia.[19]

Num caso de Tumor Catanho associado ao HPT documentado por *Hussain, M., et al.*, a TAC maxilofacial realçada com contraste realizada 5 meses após a ressecção do adenoma da paratiróide, mostrou também lesões com mais ossificação, demonstrando sinais de cura. [8]

O hiperparatireoidismo secundário pode evoluir, produzindo sinais e sintomas relacionados ao cálculo renal ou à osteodistrofia renal. [11] Segundo *Pechalova, P.F., et al.*, em relação ao tratamento de pacientes com Osteodistrofia Renal dos maxilares, são recomendadas duas abordagens. A primeira passa pela manutenção do HPT:

- de forma conservadora - limitando a ingestão de fosfatos na dieta; por meio de drogas - drogas de ligação de fosfato, análogos de vitamina D e miméticos de cálcio;

- cirurgicamente - por paratiroidectomia, aguardando a redução no tamanho das mandíbulas (se os maxilares não restaurarem os seus contornos normais após o tratamento do HPT). [9]

Segundo a “National Institutes of Health guidelines” a paratiroidectomia deve ser realizada em pacientes assintomáticos quando:

1. O cálcio sérico está pelo menos 1 mg / dl acima do limite de normal
2. A depuração da creatinina está reduzida em mais de 30%.

3. O T-score está menor ou igual a -2,5 ou quando há uma fratura por fragilidade óssea.

4. A idade é menor que 50 anos. [8]

Protocolo de atuação em lesões nos maxilares compatíveis com Tumor Castanho associado ao Hiperparatireoidismo

Depois de determinadas as características clínicas, imagiológicas e histológicas que melhor descrevem lesões compatíveis com o Tumor Castanho associado ao HPT, e ainda depois de revelados os tratamentos mais preconizados pela literatura, é possível a elaboração de um protocolo de atuação para que os Médicos Dentistas sejam orientados nos casos em que se deparam com lesões nos maxilares compatíveis com o tumor em estudo.

1º Características clínicas de uma lesão compatível com tumor castanho associado ao hiperparatireoidismo, tais como:

- comprometimento do alinhamento dentário;
- mobilidade dentária dos dentes associados à lesão;
- tumefação dolorosa, dura, claramente visível e palpável; podendo ainda ter uma apresentação distinta, sendo macios, indolores e elásticos à palpação;
- sintomas mais evidentes a nível renal e esquelético, como por exemplo: nefrolitíase, nefrocalcinose, OFC e osteoporose;
- sintomas não específicos como: fraqueza, depressão e constipação;
- forma assintomática;
- dores nos ossos, deformidades do esqueleto e fraturas patológicas;
- deformidades graves, desconforto, alteração do aparelho mastigatório e dificuldade respiratória.

2º Características imagiológicas (radiografia panorâmica e tomografia computadorizada) de uma lesão compatível com tumor castanho associado ao hiperparatireoidismo, tais como:

- lesões osteolíticas uni ou multiloculares;
- contornos irregulares;

- bordos bem definidos, podendo também aparecer casos de margens mal definidas;
- perda generalizada da lâmina dura das raízes dos dentes que se encontram em relação com a lesão;
- reabsorção das raízes dos dentes que se encontram em relação com a lesão;
- espaçamento interdentário;
- fraturas patológicas;
- crânio com aparência de “sal e pimenta”;
- erosões e reabsorções ósseas das falanges distais;
- córtex dos ossos longos, muitas vezes, extremamente fino e quase inexistente em alguns pacientes;
- aparência do osso em “vidro fosco”;
- expansões ósseas das corticais vestibulares e linguais.

Se as características clínicas e imagiológicas forem compatíveis com o Tumor Castanho associado ao HPT, realizar o 3º passo.

3º Efetuar o pedido ao Médico de Família de análises bioquímicas dos seguintes elementos:

- **Cálcio sérico** (espectrofotometria), cuja elevação será considerada relevante quando superior a 10,5 mg/dl. [11]

- **Fósforo** (espectrofotometria)

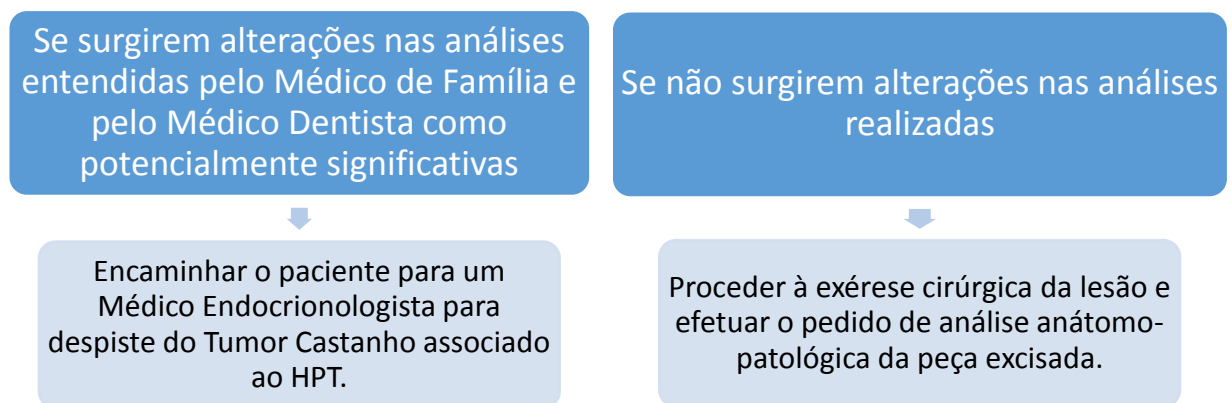
- **Magnésio** (cinética enzimática), uma vez que a reabsorção tubular renal deste elemento é estimulada pela PTH e inibida pela hipercalcemia, podendo assim surgir casos de hipomagnesemia.

- **Albumina** (espectrofotometria), pois a dosagem de Cálcio total sofre, muitas vezes, a influência dos níveis de proteína sérica, principalmente, da albumina. [20]

- **Vitamina D (25-HIDROXI)**, pelo seu papel importante na absorção do cálcio e fósforo.

- **Fosfatase alcalina**, caso o paciente apresente sinais e/ou sintomas de doença renal ou se esta já lhe tiver sido diagnosticada, para despiste de HPT secundário. Os pacientes fazem normalmente, nestes casos, hemodiálise.

Deve ainda ser efetuado o pedido de análise endocrinológica à **PTH** (intacta).



Conclusão

Ao longo do estudo foi destacada a variabilidade de características presentes no Tumor Castanho associado ao HPT, assim como a sua similaridade clínica, radiológica e, principalmente, histológica a outras lesões ósseas dos maxilares, com particular ênfase para o CGCG e para o Querubismo.

Clinicamente, a lesão do paciente do caso nº 4 tem como característica comum ao Tumor Castanho associado ao HPT o comprometimento do alinhamento dentário pela lesão e mobilidade dentária, no entanto, o paciente encontrava-se assintomático, saudável e sem tumefação, características não tão comuns nos pacientes que possuem o tumor em estudo.

Imagiologicamente, as lesões dos pacientes dos casos nº 3 e nº 4, contribuíram para uma perda generalizada da lâmina dura e uma reabsorção das raízes dos dentes que se encontram em relação com a lesão, apresentando os seus contornos irregulares, características comumente encontradas no Tumor Castanho associado ao HPT. Também a natureza radiolúcida unilocular das lesões destes dois pacientes e os seus bordos bem definidos podem, dada a variabilidade de apresentações do tumor estudado, ir de encontro a este diagnóstico.

Histologicamente, em todas as lesões estudadas, à exceção da lesão do paciente do caso nº 2, na qual não se verifica a presença de áreas hemorrágicas com acumulação de pigmento hemossidérico, foram observadas múltiplas células gigantes multinucleadas e células fusiformes, acompanhadas de focos de infiltrado inflamatório discreto, características compatíveis com as lesões do tumor em estudo.

O Tumor Castanho associado ao HPT não foi considerado como diagnóstico diferencial em três dos quatro casos estudados, apesar da presença de características clínicas e imagiológicas compatíveis com esta doença. No diagnóstico anátomo-patológico nos quatro casos estudados o médico anatomopatologista recomendou o despiste desta doença como diagnóstico diferencial.

Como apenas o Médico Dentista de um dos quatro casos clínicos estudados efetuou o pedido de análises bioquímicas e endocrinológicas para despiste do Tumor Castanho associado ao HPT, elaborou-se um protocolo de atuação para que estes profissionais de saúde sejam orientados nos casos em que se deparam com lesões nos maxilares compatíveis com o tumor em estudo.

Referências bibliográficas

1. Qaisi, M., et al., *Mandibular Brown Tumor of Secondary Hyperparathyroidism Requiring Extensive Resection: A Forgotten Entity in the Developed World?* Case Rep Med, 2015. **2015**: p. 567543.
2. Shetty, A.D., J. Namitha, and L. James, *Brown tumor of mandible in association with primary hyperparathyroidism: a case report.* J Int Oral Health, 2015. **7**(2): p. 50-2.
3. Pawlak, W., et al., *Primary hyperparathyroidism presenting as a giant cell tumor of the jaws.* Neuro Endocrinol Lett, 2013. **34**(2): p. 107-10.
4. Huang, R., et al., *Unusual presentation of primary hyperparathyroidism: report of three cases.* BMC Med Imaging, 2015. **15**: p. 23.
5. Jodkowska, A., et al., *Interdisciplinary Aspects of Primary Hyperparathyroidism: Symptomatology in a Series of 100 Cases.* Adv Clin Exp Med, 2016. **25**(2): p. 285-93.
6. Youssef, D.M., F.F. Mohammed, and T. Adham, *Mandibular mass in a child on hemodialysis.* Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016. **27**(1): p. 144-6.
7. Akkas, B.E., et al., *A rare case describing catastrophic destruction of the whole skeleton caused by severe hyperparathyroidism.* BMJ Case Rep, 2015. **2015**.
8. Hussain, M. and M. Hammam, *Management challenges with brown tumor of primary hyperparathyroidism masked by severe vitamin D deficiency: a case report.* J Med Case Rep, 2016. **10**: p. 166.
9. Pechalova, P.F. and E.G. Poriazova, *Brown tumor at the jaw in patients with secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure.* Acta Medica (Hradec Kralove), 2013. **56**(2): p. 83-6.
10. De Crea, C., et al., *Are brown tumours a forgotten disease in developed countries?* Acta Otorhinolaryngol Ital, 2012. **32**(6): p. 410-5.
11. Neville, B., *Patologia oral e maxilofacial.* 2009, Rio de Janeiro: elsevier.
12. Bandeira, F., et al., *Bone disease in primary hyperparathyroidism.* Arq Bras Endocrinol Metabol, 2014. **58**(5): p. 553-61.
13. Gadhia, T., O.K. Adegun, and F. Fortune, *Brown tumours: widespread involvement of multiple maxillofacial bones and cervical spine.* BMJ Case Rep, 2014. **2014**.
14. Nunes, T.B., et al., *A Rare Case of Concomitant Maxilla and Mandible Brown Tumours, Papillary Thyroid Carcinoma, Parathyroid Adenoma, and Osteitis Fibrosa Cystica.* Case Rep Dent, 2016. **2016**: p. 5320298.
15. Agnihotri, M., K. Kothari, and L. Naik, *Omega Brown tumor of hyperparathyroidism.* Diagn Cytopathol, 2017. **45**(1): p. 43-44.
16. Janas, A. and P. Osica, *Central giant cell granuloma located in the maxilla in a 8-year old boy.* Dev Period Med, 2015. **19**(2): p. 189-92.
17. Sia, H.K., et al., *Maxillary brown tumor as initial presentation of parathyroid adenoma: a case report.* Kaohsiung J Med Sci, 2012. **28**(7): p. 400-3.
18. Fatma, L.B., et al., *Brown tumors in patients with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism: report of 12 cases.* Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010. **21**(4): p. 772-7.
19. Sandoval, M.A., *Radiographical appearance of osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy.* BMJ Case Rep, 2013. **2013**.
20. Hauache, O.M. *Diagnóstico Laboratorial do Hiperparatiroidismo Primário.* 2002.

ANEXOS

Anexo 1 - Explicação do estudo

Explicação do estudo

Por favor, leia com atenção a informação que se segue. Se considerar que algo está incorreto ou pouco claro, não hesite em solicitar mais informações ou colocar as questões que julgar necessárias.

Foi convidado(a) pela investigadora a participar no estudo “Estudo das características clínicas, imagiológicas e histológicas de lesões nos maxilares compatíveis com Tumor Castanho associado ao Hiperparatiroidismo: Série de casos”.

O hiperparatiroidismo é uma doença causada por uma produção excessiva de paratormona pelas glândulas paratiróides. Dependendo da causa desta produção excessiva, pode ser caracterizado em: primário, secundário ou terciário.

Em estadios severos e tardios do hiperparatiroidismo podem verificar-se alterações esqueléticas. Estas alterações decorrem de um aumento do número de osteoclastos, que são células cuja função principal é a reabsorção óssea. Consequentemente, surge um aumento da atividade dos osteoblastos que, pelo contrário, são células envolvidas na formação de tecido ósseo, resultando em nova formação de osso. A perda óssea predispõe os indivíduos a microfraturas e a fenómenos hemorrágicos, criando-se uma massa de tecido reativo denominada Osteíte Fibrosa Cística, também conhecida como Tumor Castanho. É, portanto, um processo celular reparativo e não neoplásico.

O Tumor Castanho é raro nos países desenvolvidos, daí o seu desconhecimento pela maioria dos profissionais de Medicina Dentária que não o consideram, desta forma, no diagnóstico diferencial das inúmeras patologias ósseas presentes na cavidade oral.

Através deste estudo que compara uma série de casos clínicos pretende-se perceber quais as características clínicas, histológicas e imagiológicas que definem este Tumor. É pretendido ainda que os Médicos Dentistas sejam alertados para a possível ocorrência do Tumor Castanho nos maxilares dos pacientes já anteriormente diagnosticados com hiperparatiroidismo e que, consequentemente, consigam realizar um diagnóstico precoce da doença. Assim sendo, é essencial que estes profissionais de saúde reconheçam as manifestações orais decorrentes desta patologia sistémica,

destacando-se a importância de um minucioso exame físico e de uma investigação completa para um correto diagnóstico e sucesso no plano de tratamento.

Além disso, espera-se com este estudo que o Tumor Castanho do hiperparatireoidismo seja considerado no diagnóstico diferencial das inúmeras patologias ósseas semelhantes. A forma de atuação em casos compatíveis com a patologia descrita também pretende ser esclarecida.

Ao aceitar participar neste estudo, terei acesso a toda a sua informação clínica, imagiológica e ainda ao estudo histológico que lhe foi realizado. A sua participação é voluntária e não haverá qualquer contrapartida ou pagamento. Poderá interromper a sua participação no estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo.

Todos os dados recolhidos são confidenciais e serão utilizados exclusivamente para fins científicos.

A sua participação é valorizada e desde já agradecida.

Nome legível da investigadora: Mariana Matos Pinto.

Tomei conhecimento de que, segundo as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação que me foi proporcionada abordou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, o eventual desconforto e os potenciais riscos. Também fui informado(a) de que tenho a oportunidade de decidir livremente aceitar ou recusar a todo o tempo a minha participação no estudo. Sei que posso desistir da minha participação e que não terei qualquer penalização, nem quaisquer despesas.

Data __/__/__

Assinalar em caso de afirmativo: ☐

Anexo 2 - Declaração de consentimento informado

Declaração de consentimento informado para participação em investigação

Eu, _____, compreendi a explicação que me foi fornecida, por escrito e verbalmente, acerca do estudo de investigação intitulado “ Estudo das características clínicas, imagiológicas e histológicas de lesões nos maxilares compatíveis com tumor castanho associado ao hiperparatiróidismo: série de casos” conduzido pela investigadora Mariana Matos Pinto na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, para o qual é requisitada a sua participação. Foi-me dada a oportunidade de colocar as questões que julguei necessárias, e para todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, segundo as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação que me foi proporcionada abordou os objetivos, os métodos, os benefícios previstos, o eventual desconforto e os potenciais riscos. Também fui informado(a) de que tenho a oportunidade de decidir livremente aceitar ou recusar a todo o tempo a minha participação no estudo. Sei que posso desistir da minha participação e que não terei qualquer penalização, nem quaisquer despesas.

Foi-me dado todo o tempo necessário para refletir acerca desta proposta de participação.

Nestas circunstâncias, consinto a minha participação neste projeto de investigação, tal como me foi apresentado pela investigadora responsável, sabendo que a confidencialidade dos participantes e dos dados recolhidos se encontra assegurada.

Mais autorizo que os dados obtidos neste estudo sejam utilizados para este e outros trabalhos científicos, desde que permanentemente anonimizados.

Data __/__/__

Assinatura do participante:

A Investigadora:

Dados de contacto: (912908805; mariana191295matos@gmail.com)

A Orientadora:

Dados de contacto: (965059727; olopes@fmd.up.pt)

Anexo 3 - Declaração de autoria

DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MJMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

21/05/2018

Maiana Matos Pinto

O / A investigador (a)

Anexo 4 - Parecer da Orientadora

PARECER

(Entrega do trabalho final de Monografia)

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pelo(a)
Estudante Marizma Matar Pinto com o
título: Estudo das características clínicas, imagiológicas e
histológicas de lesões nos maxilares compatíveis com
Tumores Císticos associados ao Hipoparatiroidismo: Série de casos,
está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e
encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

21/05/2018

O(A) Orientador(a)



A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized cursive letters, is written over a horizontal line.

Anexo 5 - Parecer da Comissão de Ética

Exmª Senhora

Mariana Matos Pinto

Estudante do Mestrado Integrado em Medicina Dentária
da Faculdade de Medicina Dentária da U. Porto

000470

17 -01- 2018

(CC à Orientadora Sr. Prof. Doutora Otilia Lopes)

Assunto: Análise do Projeto de Investigação, da Estudante **Mariana Matos Pinto**, intitulado: “Estudo das características clínicas imagiológicas e histológicas de lesões nos maxilares compatíveis com tumor castanho associado ao hiperparatiroidismo: série de casos”, a realizar no âmbito da UC “Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica” do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina Dentária da U. Porto, orientado pela Srª Prof. Doutora Otilia Lopes.

Informo V. Exa. que o projeto supracitado foi:

- **Aprovado**, na reunião da Comissão de Ética do dia 3 de janeiro de 2018.

Com os melhores cumprimentos,
O Presidente da Comissão de Ética



António Felino
(Professor Catedrático)

Anexo 6 - Parecer do RAI

AUTORIZAÇÃO RAI-FMDUP 1700010

Pedido para a reutilização de registos clínicos para fins de Investigação

Investigadora: **Mariana Matos Pinto**

E-mail: mariana191295matos@gmail.com

Tlm: 912 908 805

O seu pedido para reutilizar registos clínicos para fins de investigação foi registado com o número em epígrafe, e foi por mim **autorizado**, no uso dos poderes legais em que estou investido como Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

A presente autorização, que tem um âmbito estritamente jurídico e natureza imperativa, no domínio do acesso e reutilização da informação de saúde, dos registos clínicos, à guarda legal e institucional da FMDUP, **não dispensa**, pelo contrário, **o necessário e pertinente parecer da Comissão de Ética**. Por isso mesmo, da comunicação da presente deliberação, será dado conhecimento ao Exmo. Senhor Director e ao Exmo. Senhor Presidente da Comissão de Ética, já que **a investigação deve ser abordada numa perspectiva integrada, onde o investigador deve ser o primeiro a assumir, que o Estatuto de Investigador significa um conjunto de direitos e obrigações, quer de natureza jurídica**, por isso faz um pedido para nos termos da lei ter acesso a registos clínicos, **quer de natureza ética, quer, ainda, com o necessário enquadramento, numa estratégia institucional**.

O presente pedido de reutilização de registos clínicos para fins de investigação, intitulado: **"Estudo das características clínicas, imagiológicas e histológicas de lesões nos maxilares compatíveis com Tumor Castanho associado ao Hiperparatiroidismo: Série de casos"** subsume-se no fenómeno da reutilização para fins de I&D, consagrado quer na Lei 26/2016, de 22 de Agosto, quer na Directiva 2013/37/EU, de 26 de Junho, do Parlamento Europeu e do Conselho.

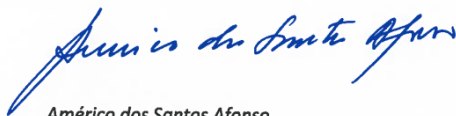
Aproveito esta oportunidade para a felicitar por ter feito este pedido de reutilização de registos clínicos para fins de Investigação & Desenvolvimento, o que significa estar a exercer um direito que tem enquanto investigadora, e ainda, para a informar, que a reutilização de documentos do sector público, neste caso registos clínicos, sem autorização da entidade competente, o RAI, é uma contra-ordenação prevista e punida nos termos do artigo 39º, da Lei 26/2016, de 22 de Agosto.

Não hesite em me contactar, para o endereço rai@fmd.up.pt ou para o 967 020 912, para esclarecer qualquer dúvida.

Com os melhores cumprimentos, votos de sucesso na investigação, e na expectativa que a mesma venha a contribuir para a sociedade do conhecimento que todos, legitimamente, almejamos.

Considere-me, sinceramente, ao seu dispor

Porto, 29/11/2017



Américo dos Santos Afonso

UNIVERSIDADE DO PORTO